

BEST AVAILABLE COPY

PCT/JP2004/015390

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

28.12.2004

別紙添付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

2003年10月17日

出願番号
Application Number:

PCT/JP03/13310

出願人
Applicant(s):

アリジエン株式会社
斎本 博之
重政 好弘
北 潔
藪 義貞
細川 知良
山本 雅一

2005年 2月10日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川

洋

出証平 17-500050

用写し

1/6

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用）- 印刷日時 2003年10月17日 (17.10.2003) 金曜日 14時27分52秒

YCT-879

0	受理官庁記入欄 国際出願番号	PCT/JP03/13310
0-2	国際出願日	17.10.03
0-3	(受付印)	PCT International Application 日本特許庁
0-4	様式-PCT/R0/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、 右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.07.2003)
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (R0/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	YCT-879
I	発明の名称	新規フェノール誘導体およびそれらを有効成分とする抗トリパノソーマ予防・治療剤
II	出願人 II-1 この欄に記載した者は II-2 右の指定国についての出願人である。 II-4ja 名称 II-4en Name II-5ja あて名: II-5en Address:	出願人である (applicant only) 米国を除くすべての指定国 (all designated States except US) アリジエン株式会社 aRigen, Inc. 107-0061 日本国 東京都 港区 北青山1丁目5番12号 1-5-12, Kita Aoyama, Minato-ku, Tokyo 107-0061 Japan
II-6	国籍 (国名)	日本国 JP
II-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-1	その他の出願人又は発明者 III-1-1 この欄に記載した者は III-1-2 右の指定国についての出願人である。 III-1-4j 氏名(姓名) III-1-4e Name (LAST, First) III-1-5j あて名: III-1-5e Address:	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only) 斎本 博之 SAIMOTO, Hiroyuki 680-0945 日本国 鳥取県 鳥取市 湖山町南五丁目626 626, Minami 5-chome, Koyamacho, Tottori-shi, Tottori 680-0945 Japan
III-1-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-1-7	住所 (国名)	日本国 JP

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2003年10月17日 (17.10.2003) 金曜日 14時27分52秒

III-2	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-2-1		
III-2-2	右の指定国についての出願人である。 氏名(姓名)	重政 好弘 SHIGEMASA, Yoshihiro
III-2-4j a III-2-4e n III-2-5j a	Name (LAST, First) あて名:	689-0202 日本国 鳥取県 鳥取市 美萩野一丁目 48 48, Mihagino 1-chome, Tottori-shi, Tottori 689-0202 Japan
III-2-5e n	Address:	
III-2-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-2-7	住所(国名)	日本国 JP
) III-3	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-3-1		
III-3-2	右の指定国についての出願人である。 氏名(姓名)	北 潔 KITA, Kiyoshi
III-3-4j a III-3-4e n III-3-5j a	Name (LAST, First) あて名:	113-0033 日本国 東京都 文京区 本郷 7-3-1 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033 Japan
III-3-5e n	Address:	
III-3-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-3-7	住所(国名)	日本国 JP
) III-4	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-4-1		
III-4-2	右の指定国についての出願人である。 氏名(姓名)	薮 義貞 YABU, Yoshisada
III-4-4j a III-4-4e n III-4-5j a	Name (LAST, First) あて名:	467-0001 日本国 愛知県 名古屋市 瑞穂区 瑞穂町 字川澄
III-4-5e n	Address:	Aza kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya-shi, Aichi 467-0001 Japan
III-4-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-4-7	住所(国名)	日本国 JP

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用) - 印刷日時 2003年10月17日 (17. 10. 2003) 金曜日 14時27分52秒

III-5 III-5-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-5-2 III-5-4j a III-5-4e n III-5-5j a	右の指定国についての出願人である。 氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:	細川 知良 HOSOKAWA, Tomoyoshi 107-0061 日本国 東京都 港区 北青山1-5-12 1-5-12, Kita Aoyama, Minato-ku, Tokyo 107-0061 Japan
III-5-5e n	Address:	
III-5-6 III-5-7	国籍(国名) 住所(国名)	日本国 JP 日本国 JP
III-6 III-6-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-6-2 III-6-4j e III-6-4e n III-6-5j a	右の指定国についての出願人である。 氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:	山本 雅一 YAMAMOTO, Masaichi 107-0061 日本国 東京都 港区 北青山1-5-12 1-5-12, Kita Aoyama, Minato-ku, Tokyo 107-0061 Japan
III-6-5e n	Address:	
III-6-6 III-6-7	国籍(国名) 住所(国名)	日本国 JP 日本国 JP
IV-1 IV-1-1ja IV-1-1en IV-1-2ja	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において右記のごとく出願人のために行動する。 氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:	代理人 (agent) 社本 一夫 SHAMOTO, Ichio 100-0004 日本国 東京都 千代田区 大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 YUASA AND HARA Section 206, New Otemachi Bldg., 2-1, Otemachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004 Japan
IV-1-2en	Address:	
IV-1-3 IV-1-4	電話番号 ファクシミリ番号	03-3270-6641 03-3246-0233
IV-2 IV-2-1ja IV-2-1en	その他の代理人 氏名 Name (s)	筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with same address as first named agent) 増井 忠式; 小林 泰; 千葉 昭男; 富田 博行 MASUI, Chuji; KOBAYASHI, Yasushi; CHIBA, Akio; TOMITA, Hiroyuki

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2003年10月17日 (17.10.2003) 金曜日 14時27分52秒

YCT-879

V	国の指定	
V-1	広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを 求める場合には括弧内に記載す る。)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国であ る他の国 EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国で ある他の国 EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国で ある他の国 OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG 及びアフリカ知的所有権機構と特許協力条約の締約 国である他の国
)	V-2 国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを 求める場合には括弧内に記載す る。)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW
)	V-5 指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて 、規則4.9(b)の規定に基づき、 特許協力条約のもとで認められ る他の全ての国の指定を行う。 ただし、V-6欄に示した国の指 定を除く。出願人は、これらの 追加される指定が確認を条件と していること、並びに優先日か ら15月が経過する前にその確認 がなされない指定は、この期間 の経過時に、出願人によって取 り下げられたものとみなされる ことを宣言する。	
)	V-6 指定の確認から除かれる国	なし (NONE)
)	VI 優先権主張	なし (NONE)
)	VII-1 特定された国際調査機関 (ISA))	日本国特許庁 (ISA/JP)
	VIII 申立て	申立て数
VIII-1	発明者の特定に関する申立て	-
VIII-2	出願し及び特許を与えられる国 際出願日における出願人の資格 に関する申立て	-
VIII-3	先の出願の優先権を主張する国 際出願日における出願人の資格 に関する申立て	-
VIII-4	発明者である旨の申立て (米国 を指定国とする場合)	-
VIII-5	不利にならない開示又は新規性 喪失の例外に関する申立て	-

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用) - 印刷日時 2003年10月17日 (17.10.2003) 金曜日 14時27分52秒

IX	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
IX-1	願書(申立てを含む)	6	-
IX-2	明細書	25	-
IX-3	請求の範囲	7	-
IX-4	要約	1	EZABSTOO.TXT
IX-5	図面	0	-
IX-7	合計	39	
IX-8	添付書類	添付	添付された電子データ
IX-17	手数料計算用紙	✓	-
IX-18	PCT-EASYディスク	-	フレキシブルディスク
X-1	その他	納付する手数料に相当する特許印紙を添付した書面	-
IX-19	その他	国際事務局の口座への振込みを証明する書面	-
IX-20	要約書とともに提示する図の番号		
X-1	提出者の記名押印		
X-1-1	氏名(姓名)	社本 一夫	
X-2	提出者の記名押印		
X-2-1	氏名(姓名)	増井 忠式	
X-3	提出者の記名押印		
X-3-1	氏名(姓名)	小林 泰	
X-4	提出者の記名押印		
X-4-1	氏名(姓名)	千葉 昭男	
X-5	提出者の記名押印		
X-5-1	氏名(姓名)	富田 博行	

受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	17.10.03
10-2	図面:	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であってその後期間内に提出されたものの実際の受理の日(訂正日)	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP

特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2003年10月17日 (17.10.2003) 金曜日 14時27分52秒

10-6	調査手数料未払いにつき、国 際調査機関に調査用写しを送 付していない	
------	--	--

国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

明細書

新規フェノール誘導体およびそれらを有効成分とする抗トリパノソーマ予防・治療剤

5 技術分野

本発明は、アルキル側鎖をもつハロゲンを有する新規フェノール誘導体およびそれらを有効成分とする抗トリパノソーマ予防・治療用薬剤組成物、トリパノソーマ症の予防または治療用薬剤組成物の製造におけるこれらの成分の使用、トリパノソーマによって惹起される疾患を予防または治療する方法に関する。

10

背景技術

トリパノソーマ症はトリパノソーマ科原虫によって発症し、毎年20-30万人の新たな患者が発症しているといわれている。アフリカ睡眠病の患者数は調査データの信頼性が低く確定できないのが現状である。少なくともWHOによれば1996年には15万人が死亡し、10万人以上に後遺症が残ったと言われている。さらに、ナガナ病と呼ばれる家畜類の被害はそれ以上に甚大であり、人々のタンパク源となるべき年間数十万頭のウシが死んでいる。また、アメリカ合衆国に匹敵する面積の約1千万平方キロのサバンナでトリパノソーマのために牧畜が不可能になっている。この様にアフリカ睡眠病はアフリカの人々の健康及び経済的発展を著しく妨げており、これがWHOが制圧すべき感染症の一つに掲げている理由である。

アフリカ睡眠病はツェツェバエによって媒介されるトリパノソーマによる原虫感染症であり、感染から10日前後で原虫が血流中に出現する。感染初期には原虫は血流中で増殖し、発熱、倦怠感、頭痛、筋肉や関節の痛み、搔痒感を与え進行する。慢性期に入ると中枢神経が冒されて、精神錯乱や全身の痙攣などの症状を呈し、最終的には嗜眠状態に陥って死に至る。

家畜のトリパノソーマ症は *Trypanosoma brucei brucei*, *T. evansi*, *T. congolense*, *T. vivax* を病原体とし、馬、牛、豚、イヌ等の家畜類をはじめマウス、モルモット、ウサギ等を冒す伝染病である。特に牛、馬の損失が最も大き

く殆ど致死的で、貧血、浮腫、衰弱などをきたし、感染1ヶ月で斃死する。

トリパノソーマ症の治療にはベンタミジン、メラルソプロールやエフロルニチン等が用いられ、1960年代にはその撲滅も可能との感もあった。しかし、これらの薬剤は古く有効性は徐々に低下している。特にヒ素剤であるメラルソプロールに対する耐性は大きな問題となっており、効果のみられない患者は死を待つのみと言う悲惨な状況となっており、新規の抗トリパノソーマ剤の開発が強く望まれている。

トリパノソーマ症はヒト体内では主に血流中に生息している。この血流型のエネルギー代謝はグリコソームと呼ばれる原虫特有なオルガネラに局在する解糖系に依存しており、いわゆるミトコンドリアにおける酸化的リン酸化は機能していない。しかしこの解糖系を効率よく駆動するためには生成したNADHの再酸化が必要であり、これにはミトコンドリアのグリセロール-3リン酸酸化系が重要な役割を果たしている。この酸化系の末端酸化酵素は還元型のユビキノンを電子供与体とするキノール酸化酵素として機能し、宿主の持つ好気的な呼吸系のシトクロム酸化酵素とは大きく異なった性質を有している。特に注目すべき点は宿主のシトクロム酸化酵素を速やかに阻害するシアノに非感受性と言う点である。そこで、これまででも欧米を中心に多くの研究者がこのシアノ耐性酸化酵素を標的とした薬剤の開発を試みてきたが、選択毒性の高い有効なものは得られていないかった。

このような状況の中で、発明者等はイソプレノイド系生理活性物質アスコクロリン、アスコフラノン並びにそれらの誘導体、特にアスコフラノンがトリパノソーマのグリセロール-3リン酸酸化系をnMオーダーという極めて低い濃度で特異的に阻害する事を発見し、特許を出願した。（特開平9-165332）。また、アスコフラノンはグリセリンの共存下において、極めて強力な増殖阻害効果を示すことを明らかにした。（モレキュラー アンド バイオケミカル パラシトロジー 81：127-136. 1996）

アスコフラノンの実用化を考えたとき、少量で併用効果を示すグリセロールに代わる薬剤を見いだすことが必須であることが明らかになり、ニガキ科植物に属するインドール骨格を有するアルカロイド化合物はアスコフラノンとの併用によ

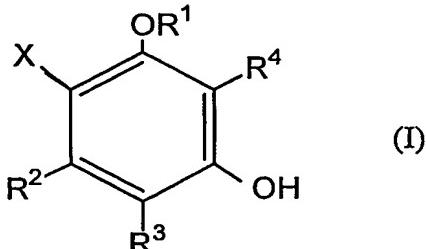
って、アフリカ睡眠病において延命または治癒効果が明らかになり、特許を出願した。(特願2003-24643)

発明の開示

5 本発明者らは、アスコフラノンより低濃度でより効果的で安全性の高い抗トリパノソーマ治療剤の探索を行なってきたが、アルキル側鎖をもつハロゲンを有する新規フェノール誘導体に強い活性を見出し、本発明を完成させた。

本発明は、式(I)

10



(I)

(式中、

Xは水素原子またはハロゲン原子を表し、

15 R¹は、水素原子、 $-(C_nH_{2n})-R'$ (nは1-5の整数、R'は水素原子またはn個の炭素原子のいずれか一つに置換されている基COOR'、ここではR'は水素原子または炭素数1-4のアルキル基を意味する)か、または $-COR''$ (R'' はピリジル基、炭素数1-4のアルキル基で置換されたアミノ基、ベンゼン環の炭素原子上にハロゲン原子を有するフェノキシアルキル基またはベンゼン環の炭素原子上に炭素数1-4のアルコキシ基あるいは炭素数1-4のアルコキカルボニル基を有するフェニル基を表し、

20 R²は、水素原子または炭素数1-7のアルキル基を表し、

R³は $-CHO$ または $-COOH$ を表し、および、

25 R⁴は、 $-CH=CH-(CH_2)_p-CH_3$ (式中、pは1-12の整数を表す) または $-CH(OH)-(CH_2)_q-CH_3$ (式中、qは1-13の整数を表す) または $-(CH_2)_r-CH_3$ (式中、rは1-14の整数を表す) を表

す)

で示される化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩を提供する。

また、本発明は、前記式（I）で示される化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩のうち1種または2種以上、および医薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。
5

更に、本発明は、前記式（I）で示される化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩のうち1種または2種以上を有効成分として含有する抗トリパノソーマ予防剤および治療剤を提供する。

10 加えて、本発明は、抗トリパノソーマ予防剤および治療剤の製造における、前記式（I）で示される化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩のうち1種または2種以上の使用を提供する。

更に加えて、本発明は、有効量の前記式（I）で示される化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩のうち1種または2種以上を、処置を
15 必要とする患者に投与することを含む、トリパノソーマによって惹起される疾患を予防または治療する方法を提供する。

本発明の化合物として、例えば次の化合物が挙げられる。

化合物A. 上記式（I）において、

Xは水素原子を表し、

20 R¹は、水素原子を表し、

R²は、炭素数1-4のアルキル基を表し、

R³は-CHOを表し、および、

25 R⁴は、-CH(OH)- (CH₂)_q-CH₃ (式中、qは1-12の整数を表す)を表す、請求項1記載の化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩。

化合物B. 上記式（I）において、

Xはハロゲン原子を表し、

R¹は、水素原子を表し、

R²は、炭素数1-4のアルキル基を表し、

R³は—CHOを表し、および、

R⁴は、—CH(OH)—(CH₂)_q—CH₃ (式中、qは1—12の整数を表す) を表す、請求項1記載の化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩。

5 化合物C. 上記式(I)において、

Xは水素原子またはハロゲン原子を表し、

R¹は、水素原子を表し、

R²は、水素原子または炭素数1—4のアルキル基を表し、

R³は—CHOを表し、および、

10 R⁴は、—CH=CH—(CH₂)_p—CH₃ (式中、pは1—12の整数を表す) を表す、請求項1記載の化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩。

化合物D. 上記式(I)において、

Xは水素原子またはハロゲン原子を表し、

15 R¹は、水素原子を表し、

R²は、水素原子または炭素数1—4のアルキル基を表し、

R³は—CHOを表し、および、

20 R⁴は、—(CH₂)_r—CH₃ (式中、rは1—14の整数を表す) を表す、請求項1記載の化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩。

ラット血流中で増殖させたTrypanosoma brucei brucei虫体をグラスビーズで機械的に破碎し、遠心分画法によって調製したミトコンドリア標品におけるグリセロール-3リン酸依存性の呼吸に対するアルキル側鎖をもつハロゲンを有する新規フェノール誘導体の阻害効果を検討した。50%阻害の絶対量はQサイクルの阻害剤として知られるアンチマイシンA3の48, 600、ミキソチアゾールの21, 500、スチグマテリン18, 600 pmol/mg蛋白に対して、これらの物質は単独ではアスコフラノンに比べてより低濃度で阻害効果を示した。また、グリセリン添加ではアスコフラノンと同等またはそれ以上の効果があることが判明した。

発明を実施するための最良の形態

本発明において、炭素数1—7のアルキル基とは、直鎖または分岐鎖の炭素数が1から3までのアルキル基を意味し、メチル基、エチル基、n—プロピル基、i—プロピル基、n—ブチル基、i—ブチル基、s—ブチル基、t—ブチル基、
5 n—ペンチル基、n—ヘキシル基、n—ヘプチル基等が挙げられる。

本発明において、炭素数1—4のアルキル基とは、直鎖または分岐鎖の炭素数が1から4までのアルキル基を意味し、メチル基、エチル基、n—プロピル基、i—プロピル基、n—ブチル基、i—ブチル基、s—ブチル基、t—ブチル基が挙げられる。

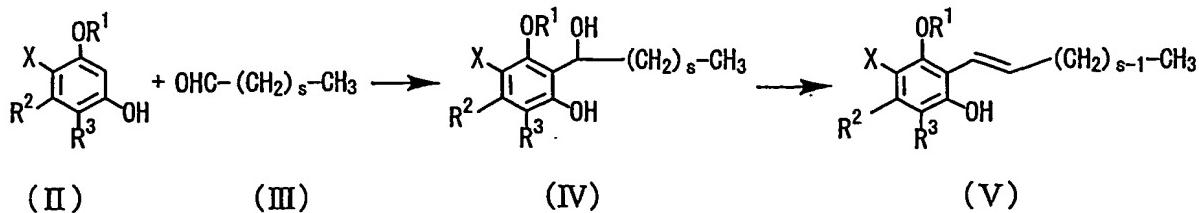
10 本発明において、炭素数1—4のアルコキシ基とは、「炭素数1—4のアルキル基—O—」で示される基で、炭素数1—4のアルキル基は前記と同じ意味を表す。炭素数1—4のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n—プロポキシ基、i—プロポキシ基、n—ブロトキシ基、i—ブロトキシ基、s—ブロトキシ基、t—ブロトキシ基が挙げられる。

15 本発明において、炭素数1—4のアルコキカルボニル基とは、「炭素数1—4のアルコキシ基—CO—」で示される基で、炭素数1—4のアルキル基は前記と同じ意味を表す。炭素数1—3のアルコキカルボニル基としては、メトキカルボニル基、エトキカルボニル基、n—プロポキカルボニル基、i—プロポキカルボニル基、n—ブロトキカルボニル基、i—ブロトキカルボニル基、
20 s—ブロトキカルボニル基、t—ブロトキカルボニル基が挙げられる。

本発明において、フェノキシアルキル基とは、「フェニル基—O—炭素数1—4のアルキル基」の形で表される基で、例えば、フェノキシメチル基、フェノキシエチル基、等が挙げられる。OK

本発明の化合物は、例えば、次のような方法によって製造することができる。

25



式(II) (式中、X、R¹、R²、R³は前記と同じ意味を有する)の化合物に式(III)のアルデヒド(式中、sは1~13までの整数を表す)を反応させて、式(IV)の化合物を得る。更に、式(IV)の化合物を脱水反応に付すことにより式(V)の化合物を得る。加えて、式(V)の化合物における側鎖の二重結合を5 水素化することにより-CH₂-CH₂-(CH₂)_{s-1}-CH₃、即ち、-(CH₂)_{s+1}-CH₃の形にすることができる。この側鎖(-(CH₂)_{s+1}-CH₃)、式(IV)の化合物における-CH(OH)-(CH₂)_s-CH₃および式(V)の化合物における-CH₂-CH₂-(CH₂)_{s-1}-CH₃が、前記式(I)におけるR⁴に対応する。

) 10 以下、化合物A~Cの一般的な製法について記載する。

(1) 化合物Aおよび化合物B

式(II)で示される化合物と、式(III)で示されるアルデヒドOHC-(CH₂)_s-CH₃を、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化バリウム、塩化サマリウムなどのLewis酸(触媒量から1当量)存在下、0.1から1Mの塩15 基で、水または有機溶媒、あるいは水-有機溶媒混合系を溶媒として0°Cから室温の範囲で5から24時間攪拌する。ここで、塩基とは、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウムなどの水酸化物のほか、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エンなどの有機塩基を適宜選択できる。

) 20 有機溶媒としてはエチレングリコール、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類を適宜選択できる。反応混合物は、塩酸で酸性にしてエーテル、酢酸エチル、クロロホルムなどの有機溶媒で抽出、乾燥、濃縮後、シリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、R⁴が、-CH=CH-(CH₂)_p-CH₃(式中、pは1~125 2の整数を表す)または-CH(OH)-(CH₂)_q-CH₃(式中、qは1~13の整数を表す)である本願化合物を製造することができる。

(2) 化合物C

上記(1)において得られたR⁴が、-CH(OH)-(CH₂)_q-CH₃(式中、qは1~13の整数を表す)である本願化合物を、式(III)で示される

アルデヒド $OHC-(CH_2)_s-CH_3$ を、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸などの酸（触媒量から 10 当量）存在下、酢酸中、室温から還流温度の範囲 1 から 5 時間攪拌する。反応混合物は、室温にて、エーテル、酢酸エチル、クロロホルムなどの有機溶媒で抽出、乾燥、濃縮後、シリカゲル薄層クロマトグラフィーにより精製し、 R^4 が、 $-(CH_2)_s-CH_3$ (式中、 r は 1 - 14 の整数を表す) である本願化合物を製造することができる。

本発明の化合物の中には、光学異性体が存在する化合物があるが、それぞれの光学異性体、およびそれらの混合物は全て本発明に含まれる。本発明の薬剤組成物としてはいずれを用いてもよい。なお、光学異性体は、ラセミ体を周知の方法 (優先晶出法、光学活性な固定相を用いるカラムクロマトグラフィー、ジアステレオマーを得る方法、等) によって分割することにより得ることができる。

本発明の化合物、あるいはその光学異性体の医薬上許容される塩としては、例えば、次のような塩が挙げられる。

フェノールの OH の塩である場合、Na 塩、K 塩、Li 塩、アンモニウム塩、などが挙げられる。

R^3 が COOH である場合は、Na 塩、K 塩、Li 塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

本発明の医薬組成物において使用する担体としては、医薬品製造の技術分野で周知である任意の添加剤を使用することができる。そのような担体として、賦形剤、希釈剤、湿潤剤、懸濁剤、乳化剤、分散剤、補助剤、甘味剤、着色剤、風味剤、緩衝剤、防腐剤、保存剤、緩衝剤、結合剤、安定化剤等が例示され、目的とする剤形に応じて周知慣用の担体から必要なものを選択することができる。例えば、インドール骨格を持つアルカロイドの酸との塩およびアスコフラノンの塩基との塩を水に溶解したり、懸濁剤、賦形剤および・または他の担体と混合して経口投与に適する剤形として製剤化することができる。なお、賦形剤または補助剤としては、例えば、乳糖、種々のデンプン（例えば、トウモロコシデンプン）、キチン、キトサン、ブドウ糖、スクロース、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸塩、タルク、植物油（例えば、大豆油、ラッカセイ油、オリーブ油）、レシチン等が

挙げられる。

なお、本発明の薬剤組成物は、グリセロールを含有してもよい。添加するグリセロールの量は、必要に応じて適宜調節することができる。

本発明にかかる各化合物の用量は病態、症状により異なるが、トリパノソーマ腸管に寄生するので、経口的投与が望ましく、体重K gあたり10~1000mgで目的を達成できる。本発明の化合物を薬剤として用いる場合は、例えば、錠剤またはカプセル剤、及び、アルカリで中和して水に溶解したり、懸濁剤、賦形剤又はその補助剤と混合して経口投与に適する剤形として製剤化することが望ましい。また、化合物の胃中での分解を防ぎ、腸管への化合物を分解することなく到達させる腸溶錠が望ましい。賦形剤又はその補助剤としては乳糖、種々の澱粉、ブドウ糖、果糖セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸塩、タルク、植物油、レシチン等を用いて製造することが出来る。

15 実施例

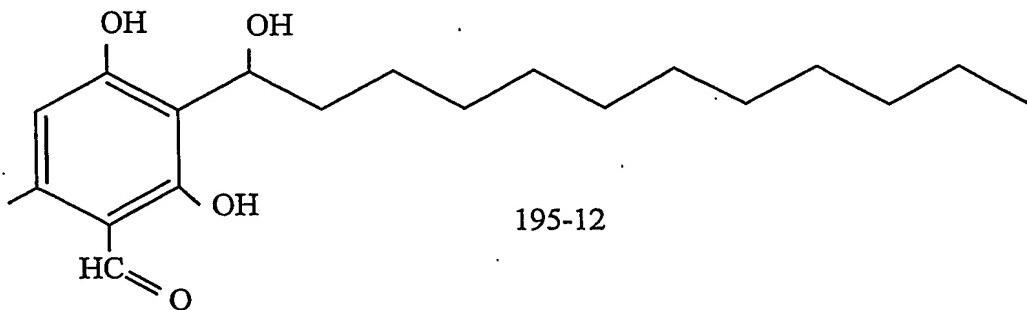
以下に本発明を実施例に基づいて詳細に説明するが、これは本発明を何ら限定するものではない。

実施例 1

20 2, 4-ジヒドロキシー-3-(1-ヒドロキシドデシル)-6-メチルベンズアルデヒド (化合物番号: 195-1)

M. M. Joullie et al., *J. Org. Chem.*, 50, 3997 (1985) に記載の2, 4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド (91 mg, 0.60 mmol) と、ドデカナール(133 mg, 0.72 mmol)、塩化カルシウム2水和物(59 mg, 0.40 mmol)を0.4 M水酸化カリウムメタノール溶液(2 ml) 中で、0°Cにて24時間攪拌した。1 M塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出、後処理後、シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製し、2, 4-ジヒドロキシー-3-(1-ヒドロキシドデシル)-6-メチルベンズアルデヒド (58 mg, 収率28%)を得た。

2, 4-Dihydroxy-3-(1-hydroxydodecyl)-6-methylbenzaldehyde (195-12)



¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, -(CH₂)₁₀CH₃), 1.2-1.6 (m, 18H,

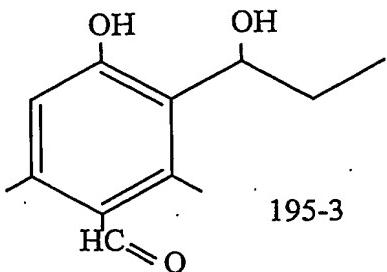
) 5 -CH₂-(CH₂)₉CH₃), 1.72-1.88 (m, 2H, C(3)-CH(OH)-CH₂-), 2.49 (s, 3H, C(6)-CH₃), 2.55 d, *J* = 3.5 Hz, 1H, C(3)-CHOH-), 5.36-5.41 (m, 1H, C(3)-CH(OH)-), 6.24 (s, 1H, C(5)-H), 9.53 (s, 1H, C(4)-OH), 10.04 (s, 1H, CHO), 12.76 (s, 1H, C(2)-OH); IR (neat) 3300-3500, 2950, 2850, 1636, 1278, 1234, 1192, 591 cm⁻¹.

10 この他に、2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシプロピル)-6-メチルベンズアルデヒド (195-3)、2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシペンチル)-6-メチルベンズアルデヒド (195-5)、2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシヘプチル)-6-メチルベンズアルデヒド (195-7)、2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシノニル)-6-メチルベンズアルデヒド (195-9)、2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシデシル)-6-メチルベンズアルデヒド (195-10)についても、それぞれ対応する出発原料を用いて、同様の反応により合成した。

実施例2

20 2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシプロピル)-6-メチルベンズアルデヒド (化合物番号: 195-3)

2, 4-Dihydroxy-3-(1-hydroxypropyl)-6-methylbenzaldehyde (195-3)

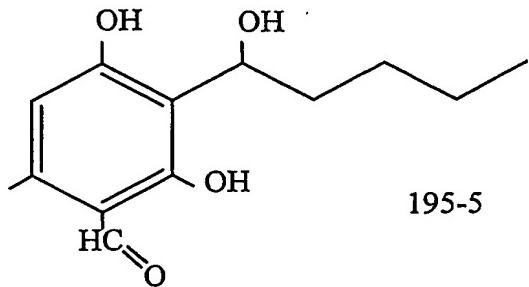


¹H NMR (CDCl₃) δ 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -CH₂CH₃), 1.77–1.91 (m, 2H, -CH₂CH₃), 2.48 (s, 3H, C(6)-CH₃), 2.69 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, C(3)-CHOH-), 5.28 (ddd, *J* = 3.5, 5.2, 8.0 Hz, 1H, C(3)-CHOH-), 6.23 (s, 1H, C(5)-H), 9.57 (s, 1H, C(4)-OH), 10.02 (s, 1H, CHO), 12.75 (s, 1H, C(2)-OH) ; IR (KBr) : 3200–3500, 2934, 1630, 1580, 1285, 1232, 1185, 1169 cm⁻¹.

実施例3

10 2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシペンチル)-6-メチルベンズアルデヒド (化合物番号 : 195-5)

2, 4-Dihydroxy-3-(1-hydroxypentyl)-6-methylbenzaldehyde (195-5)

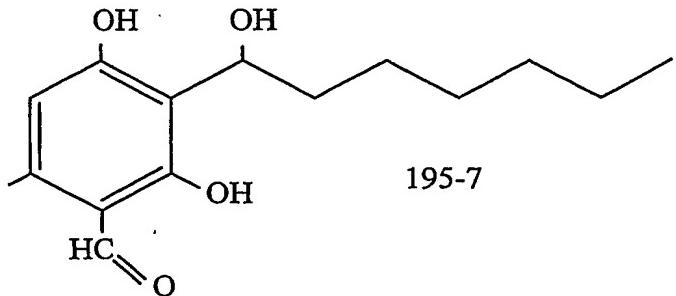


15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, -(CH₂)₂CH₃), 1.3–1.5 (m, 4H, -(CH₂)₂CH₃), 1.72–1.90 (m, 2H, C(3)-CH(OH)-CH₂-), 2.48 (s, 3H, C(6)-CH₃), 2.73 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, C(3)-CHOH-), 5.38 (ddd, *J* = 3.4, 4.6, 8.1 Hz, 1H, C(3)-CHOH-), 6.23 (s, 1H, C(5)-H), 9.57 (s, 1H, C(4)-OH), 10.03 (s, 1H, CHO), 12.75 (s, 1H, C(2)-OH) ; IR (neat) : 3100–3500, 2950, 2932, 2872, 1715, 1630, 1370, 1286, 1232, 1192 cm⁻¹.

実施例4

2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシヘプチル)-6-メチルベンズアルデヒド(化合物番号: 195-7)

5 2, 4-Dihydroxy-3-(1-hydroxyheptyl)-6-methylbenzaldehyde (195-7)

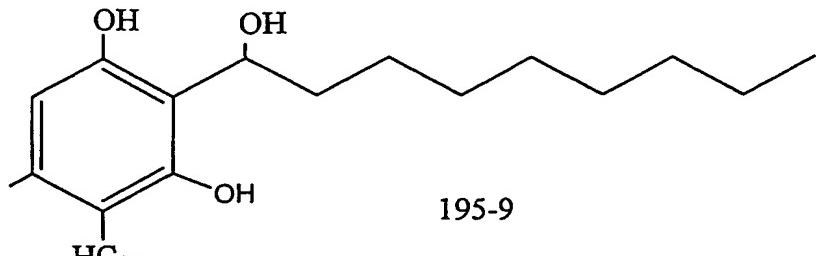


¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, -(CH₂)₄CH₃), 1.23-1.50 (m, 8H, -(CH₂)₄CH₃), 1.72-1.88 (m, 2H, C(3)-CH(OH)-CH₂-), 2.49 (s, 3H, C(6)-CH₃), 2.54 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, C(3)-CHOH-), 5.39 (ddd, *J* = 3.3, 4.8, 8.1 Hz, 1H, C(3)-CHOH-), 6.24 (s, 1H, C(5)-H), 9.51 (s, 1H, C(4)-OH), 10.04 (s, 1H, CHO), 12.76 (s, 1H, C(2)-OH); IR (neat) : 3100-3500, 2935, 2862, 1707, 1630, 1369, 1281, 1236, 1192 cm⁻¹.

15 実施例5

2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシノニル)-6-メチルベンズアルデヒド(化合物番号: 195-9)

2, 4-Dihydroxy-3-(1-hydroxynonyl)-6-methylbenzaldehyde (195-9)



20

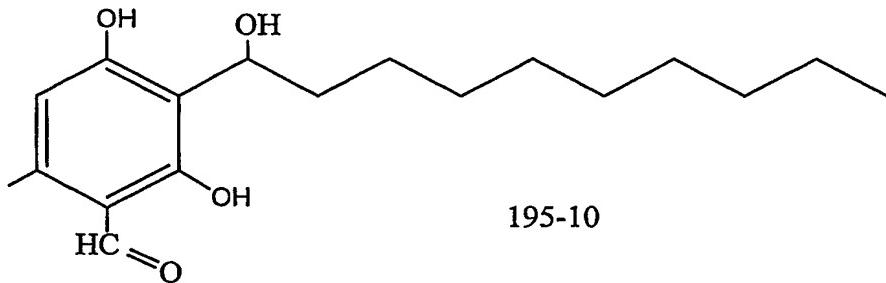
^1H NMR (CDCl_3) δ 0.85 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 1.1–1.6 (m, 12H, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 1.72–1.88 (m, 2H, C(3)-CH(OH)-CH₂-), 2.49 (s, 3H, C(6)-CH₃), 2.54 (br s, 1H, C(3)-CHOH-), 5.36 (dd, $J = 5.1, 7.8$ Hz, 1H, C(3)-CHOH-), 6.22 (s, 1H, C(5)-H), 9.56 (br s, 1H, C(4)-OH), 10.01 (s, 1H, CHO), 12.72 (s, 1H, C(2)-OH); IR (KBr) : 3200–3600, 2925, 2855, 1632, 1288, 1234, 1192 cm^{-1} .

実施例 6

2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシデシル)-6-メチルベンズアル

10 デヒド (化合物番号 : 195-10)

2, 4-Dihydroxy-3-(1-hydroxydecyl)-6-methylbenzaldehyde (195-10)



15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.86 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H, $-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$), 1.2–1.6 (m, 14H, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$), 1.6–1.9 (m, 2H, C(3)-CH(OH)-CH₂-), 2.48 (s, 3H, C(6)-CH₃), 2.73 (br s, 1H, C(3)-CHOH-), 5.36 (dd, $J = 5.3, 7.7$ Hz, 1H, C(3)-CHOH-), 6.22 (s, 1H, C(5)-H), 9.56 (s, 1H, C(4)-OH), 10.01 (s, 1H, CHO), 12.72 (s, 1H, C(2)-OH);

20 IR (neat) 3200–3500, 2928, 2858, 1624, 1468, 1360, 1285, 1232, 1196, 781 cm^{-1} .

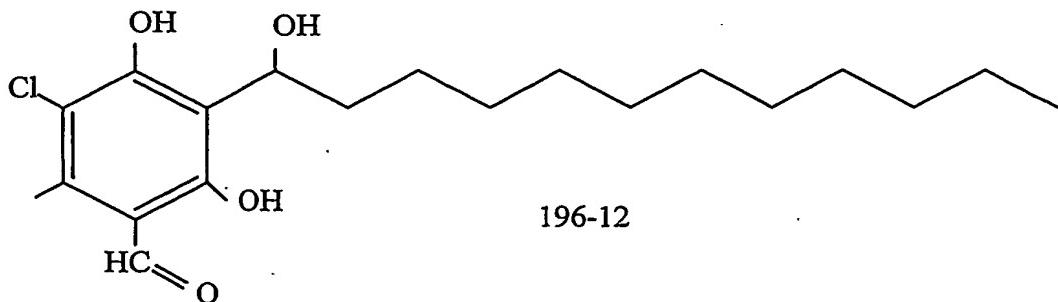
実施例 7

5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシデシル)-6-メ

25 チルベンズアルデヒド (化合物番号 : 196-12)

M. M. Joullie et al., J. Org. Chem., 50, 3997 (1985)に記載の5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド (112 mg, 0. 60 mmol) と、ドデカナール (133 mg, 0. 72 mmol)、塩化カルシウム2水和物 (58 mg, 0. 40 mmol) を0. 4M水酸化カリウムメタノール溶液 (2 ml) 中で、0°Cにて24時間攪拌した。1M塩酸で酸性にして酢酸エチルで抽出、後処理後、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム:酢酸エチル=15:1) により精製し、5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド (68 mg, 61%回収) と5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシドデシル)-6-メチルベンズアルデヒド (45 mg, 収率20%)を得た。

5-Chloro-2, 4-dihydroxy-3-(1-hydroxydodecyl)-6-methylbenzaldehyde (196-12)



15

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, -(CH₂)₁₀CH₃), 1.15-1.55 (m, 18H, -CH₂-(CH₂)₉CH₃), 1.65-1.91 (m, 2H, C(3)-CH(OH)-CH₂-), 2.59 (s, 3H, C(6)-CH₃), 3.09 (br s, 1H, C(3)-CH(OH)CH₂), 5.34 (dd, *J* = 5.0, 7.7 Hz, 1H, C(3)-CH(OH)CH₂), 9.90 (br s, 1H, C(4)-OH), 10.08 (s, 1H, CHO), 12.79 (s, 1H, C(2)-OH); IR (KBr): 3000-3600, 2928, 2860, 1624, 1460, 1373, 1285, 1225 cm⁻¹.

この他に、5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシプロピ

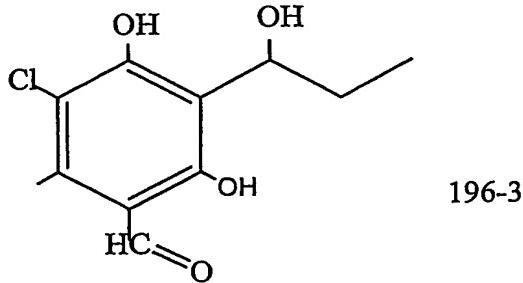
ル) - 6-メチルベンズアルデヒド (196-3)、5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシペンチル) - 6-メチルベンズアルデヒド (196-5)、5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシペプチル) - 6-メチルベンズアルデヒド (196-7)、5-クロロ-2,

5 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシノニル) - 6-メチルベンズアルデヒド (196-9)、5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシデシル) - 6-メチルベンズアルデヒド (196-10)についても、それぞれ対応する出発原料を用いて、同様の反応により合成した。

) 10 実施例8

5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシプロピル)-6-メチルベンズアルデヒド (化合物番号: 196-3)

5-Chloro-2, 4-dihydroxy 3-(1-hydroxypropyl)-6-methylbenzaldehyde (196-3)



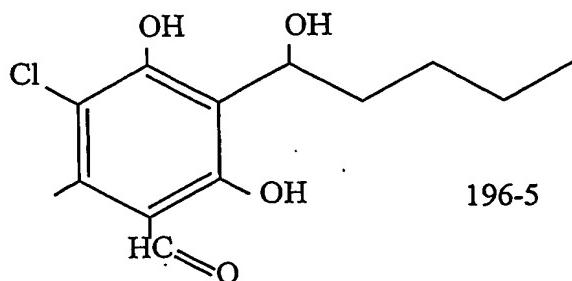
) 15

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H, -CH₂CH₃), 1.75-1.91 (m, 2H, -CH₂CH₃), 2.59 (s, 3H, C(6)-CH₃), 3.31 (br s, 1H, C(3)-CHOH-), 5.28 (dd, J = 5.4, 7.4 Hz, 1H, C(3)-CHOH-), 10.00 (br s, 1H, C(4)-OH), 10.08 (s, 1H, CHO), 12.79 (s, 1H, C(2)-OH); IR (KBr) : 3100-3600, 2980, 2935, 1620, 1373, 1286, 1225, 1138 cm⁻¹.

実施例9

5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシペンチル)-6-メチルベンズアルデヒド (化合物番号: 196-5)

2, 4-Dihydroxy-3-(1-hydroxypentyl)-6-methylbenzaldehyde (196-5)



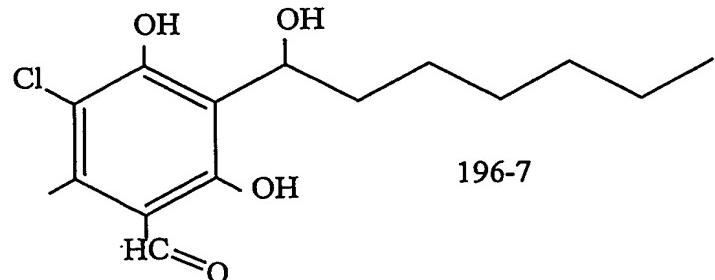
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, -(CH₂)₂CH₃), 1.3–1.5 (m, 4H, -(CH₂)₂CH₃), 1.72–1.90 (m, 2H, C(3)-CH(OH)-CH₂-), 2.61 (s, 3H, C(6)-CH₃), 2.96 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, C(3)-CHOH-), 5.38 (dt, *J* = 4.4, 8.0 Hz, 1H, C(3)-CHOH-), 9.90 (s, 1H, C(4)-OH), 10.02 (s, 1H, CHO), 12.82 (s, 1H, C(2)-OH); IR (neat) : 3100–3600, 2950, 2932, 2862, 1711, 1624, 1574, 1450, 1373, 1285, 1227, 1138, 758 cm⁻¹.

10

実施例 10

5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシヘプチル)-6-メチルベンズアルデヒド (化合物番号: 196-7)

15 2, 4-Dihydroxy-3-(1-hydroxyheptyl)-6-methylbenzaldehyde (196-7)



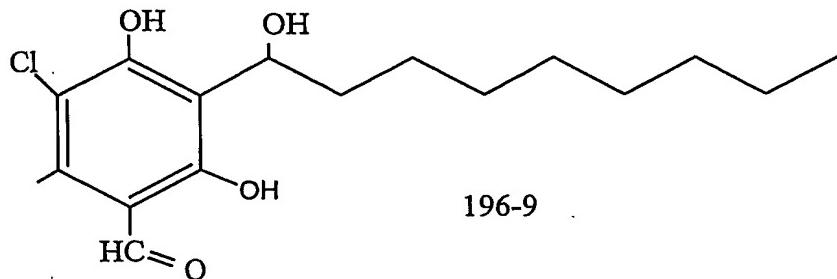
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, -(CH₂)₄CH₃), 1.23–1.53 (m, 8H, -(CH₂)₄CH₃), 1.69–1.88 (m, 2H, C(3)-CH(OH)-CH₂-), 2.58 (s, 3H, C(6)-CH₃), 3.69 (br s, 1H, C(3)-CHOH-), 5.32 (dd, *J* = 4.8, 7.8 Hz, 1H, C(3)-CHOH-), 10.08 (s, 1H, CHO), 10.17 (br s, 1H, C(4)-OH), 12.78 (s, 1H, C(2)-OH);

IR (neat) : 3100-3500, 2935, 2862, 1715, 1626, 1450, 1369, 1288, 1225, 1136 cm⁻¹.

実施例 1 1

5 5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシノニル)-6-メチルベンズアルデヒド (化合物番号: 196-9)

5-Chloro-2, 4-dihydroxy-3-(1-hydroxynonyl)-6-methylbenzaldehyde (196-9)



10

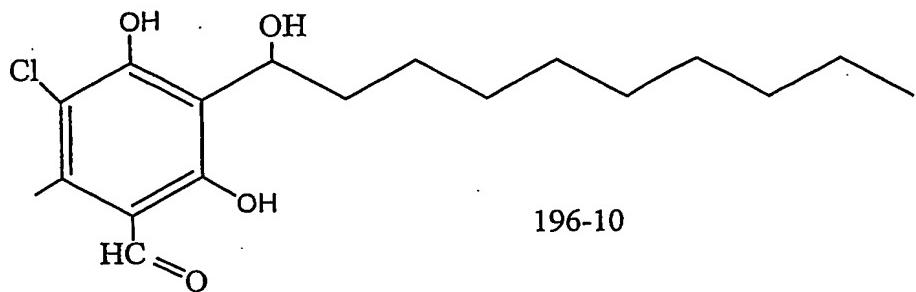
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H, -(CH₂)₇CH₃), 1.2-1.6 (m, 12H, -CH₂-(CH₂)₆CH₃), 1.69-1.94 (m, 2H, C(3)-CH(OH)-CH₂-), 2.61 (s, 3H, C(6)-CH₃), 2.80 (d, J = 3.5 Hz, 1H, C(3)-CH(OH)CH₂), 5.33-5.41 (m, 1H, C(3)-CH(OH)CH₂), 9.82 (s, 1H, C(4)-OH), 10.11 (s, 1H, CHO), 12.81 (s, 1H,

15 C(2)-OH); IR (KBr): 3000-3600, 2928, 2858, 1624, 1454, 1373, 1285, 1231 cm⁻¹.

実施例 1 2

20 5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシデシル)-6-メチルベンズアルデヒド (化合物番号: 196-10)

5-Chloro-2, 4-dihydroxy-3-(1-hydroxydecyl)-6-methylbenzaldehyde (196-10)



¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, -(CH₂)₈CH₃), 1.15–1.55 (m, 14H, -CH₂-(CH₂)₇CH₃), 1.65–1.90 (m, 2H, C(3)-CH(OH)-CH₂-), 2.58 (s, 3H, C(6)-CH₃), 3.15 (br s, 1H, C(3)-CH(OH)CH₂), 5.33 (dd, *J* = 5.1, 8.1 Hz, 1H, C(3)-CH(OH)CH₂), 9.92 (br s, 1H, C(4)-OH), 10.08 (s, 1H, CHO), 12.78 (s, 1H, C(2)-OH); IR(KBr): 3000–3600, 2922, 2858, 1618, 1450, 1371, 1285, 1231 cm⁻¹.

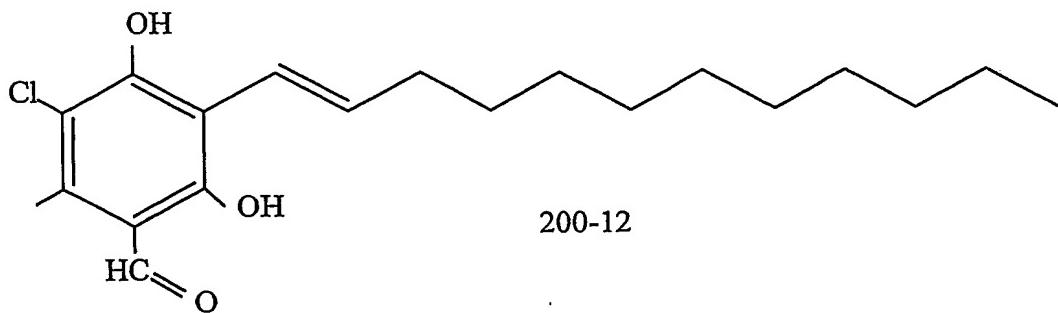
10 実施例 13

5-クロロ-3-(1-ドデセニル)-2,4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド (化合物番号: 200-12)

5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-3-(1-ヒドロキシドデシル)-6-メチルベンズアルデヒド (3.3 mg, 0.089 mmol) を、85%リン酸 (0.024 ml) 存在下、酢酸 (2 ml) 中、還流温度で 1.5 時間攪拌した。室温に冷却し、酢酸エチルで抽出、後処理後、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム) により精製し、5-クロロ-3-(1-ドデセニル)-2,4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド (2.4 mg, 収率 76%) を得た。

20

5-Chloro-3-(1-dodecenyl)-2,4-dihydroxy-6-methylbenzaldehyde (200-12)



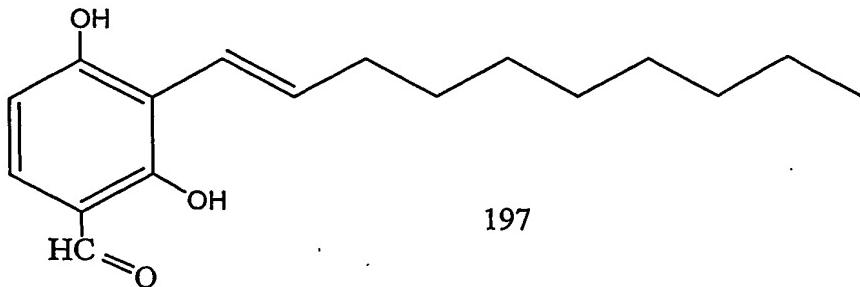
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, -(CH₂)₇CH₃), 1.22–1.40 (m, 14H, -(CH₂)₇CH₃), 1.43–1.55 (m, 2H, C(3)-CH=CH-CH₂-CH₂-), 2.22–2.30 (m, 2H, C(3)-CH=CH-CH₂-), 2.62 (s, 3H, C(6)-CH₃), 6.52 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, C(3)-CH=CH-CH₂-), 6.57 (s, 1H, C(4)-OH), 6.65 (dt, *J* = 6.5, 16.2 Hz, C(3)-CH=CH-CH₂-), 10.15 (s, 1H, CHO), 13.04 (s, 1H, C(2)-OH); IR (KBr) 3200–3600, 2915, 2849, 1617, 1419, 1283, 1228, 1141, 975 cm⁻¹.

この他に、3-(1-デセニル)-2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(197-10)、3-(1-ドデセニル)-2,4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド(198-12)、5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-6-メチル-3-(1-プロペニル)ベンズアルデヒド(200-3)、5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-6-メチル-3-(1-ペンテニル)ベンズアルデヒド(200-5)、5-クロロ-3-(1-ヘプテニル)-2,4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド(200-7)、5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-6-メチル-3-(1-ノネニル)ベンズアルデヒド(200-9)、5-クロロ-3-(1-デセニル)-2,4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド(200-10)についても、対応するアルコール体から同様の反応により得ることができた。

実施例14

3-(1-デセニル)-2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(化合物番号: 197-10)

3-(1-Decenyl)-2,4-dihydroxybenzaldehyde (197-10)

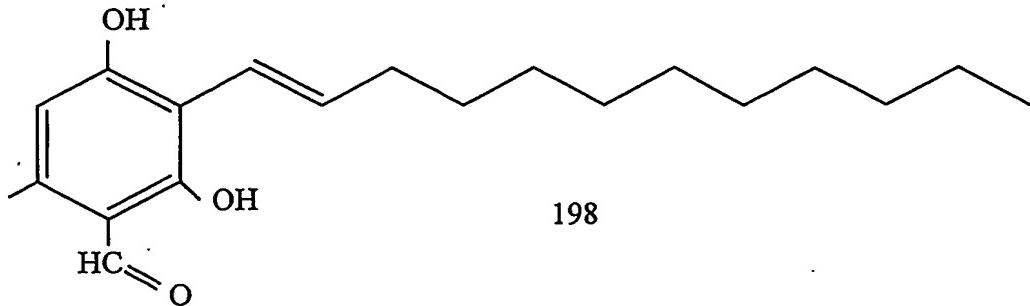


¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, -(CH₂)₅CH₃), 1.15–1.44 (m, 5 10H, -(CH₂)₅CH₃), 1.44–1.56 (m, 2H, C(3)-CH=CH-CH₂-CH₂-), 2.24–2.35 (m, 2H, C(3)-CH=CH-CH₂-), 6.24 (dt, *J* = 6.6, 16.5 Hz, 1H, C(3)-CH=CH-CH₂-), 6.35 (br s, 1H, C(4)-OH), 6.41 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, C(3)-CH=CH-CH₂-), 6.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, C(5)-H), 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, C(6)-H), 9.70 (s, 1H, CHO), 11.83 (s, 1H, C(2)-OH); IR(KBr) 3100–3600, 2926, 2852, 1611, 1490, 10 1317, 1255, 975 cm⁻¹.

実施例 1 5

3-(1-ドデセニル)-2,4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド
(化合物番号: 198-12)

3-(1-Dodeceny1)-2, 4-dihydroxy-6-methylbenzaldehyde (198-12)



¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, -(CH₂)₇CH₃), 1.18–1.40 (m, 14H, -(CH₂)₇CH₃), 1.44–1.54 (m, 2H, C(3)-CH=CH-CH₂-CH₂-), 2.23–2.32 (m, 2H,

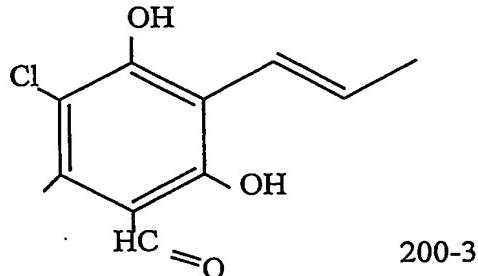
C(3)-CH=CH-CH₂-), 2.51 (s, 3H, C(6)-CH₃), 6.15 (dt, *J* = 6.6, 16.5 Hz, 1H, C(3)-CH=CH-CH₂-), 6.26 (br s, 1H, C(4)-OH), 6.30 (s, 1H, C(5)-H), 6.38 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, C(3)-CH=CH-CH₂-), 10.09 (s, 1H, C(1)-CHO), 12.81 (s, 1H, C(2)-OH); IR(KBr) 3100-3500, 2920, 2851, 1602, 1257, 975 cm⁻¹.

5

実施例 1 6

5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-6-メチル-3-(1-プロペニル)ベンズアルデヒド (化合物番号: 200-3)

) 10 5-Chloro-2, 4-dihydroxy-6-methyl-3-(1-propenyl)benzaldehyde (200-3)

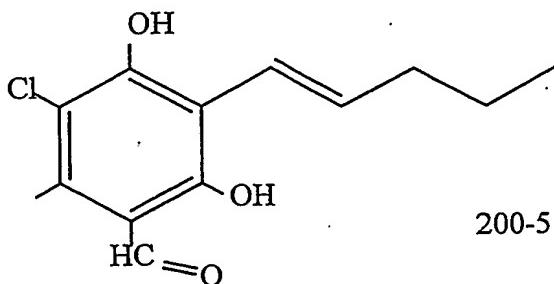


) 15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, -CH=CH-CH₃), 2.62 (s, 3H, C(6)-CH₃), 6.55 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, C(3)-CH=CH-CH₃), 6.58 (s, 1H, C(4)-OH), 6.67 (dq, *J* = 6.4, 16.1 Hz, 1H, C(3)-CH=CH-CH₃), 10.15 (s, 1H, CHO), 13.05 (s, 1H, C(2)-OH); IR(KBr) : 3200-3600, 2926, 1620, 1415, 1286, 1258, 1130, 978, 793 cm⁻¹.

実施例 1 7

) 20 5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-6-メチル-3-(1-ペンテニル)ベンズアルデヒド (化合物番号: 200-5)

5-Chloro-2, 4-dihydroxy-6-methyl-3-(1-pentenyl)benzaldehyde (200-5)



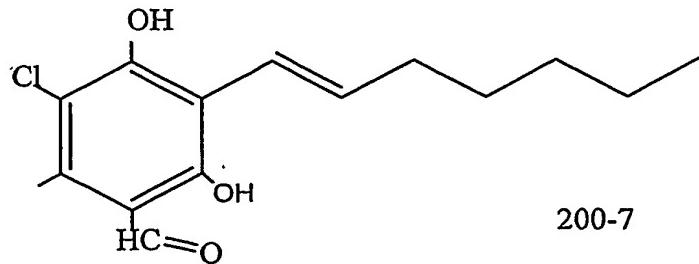
200-5

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, -CH₂CH₂CH₃), 1.48–1.56 (m, 2H, -CH₂CH₂CH₃), 2.23–2.28 (m, 2H, C(3)-CH=CH-CH₂-), 2.62 (s, 3H, C(6)-CH₃), 6.53 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, C(3)-CH=CH-CH₂-), 6.59 (s, 1H, C(4)-OH), 6.66 (dt, *J* = 6.9, 16.3 Hz, C(3)-CH=CH-CH₂-), 10.15 (s, 1H, CHO), 13.06 (s, 1H, C(2)-OH); IR(KBr) : 3100–3500, 2957, 2928, 1622, 1414, 1283, 1231, 1138, 1117, 984, 843, 791 cm⁻¹.

実施例 18

10 5-クロロ-3-(1-ヘプテニル)-2,4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド (化合物番号: 200-7)

5-Chloro-3-(1-heptenyl)-2,4-dihydroxy-6-methylbenzaldehyde (200-7)



200-7

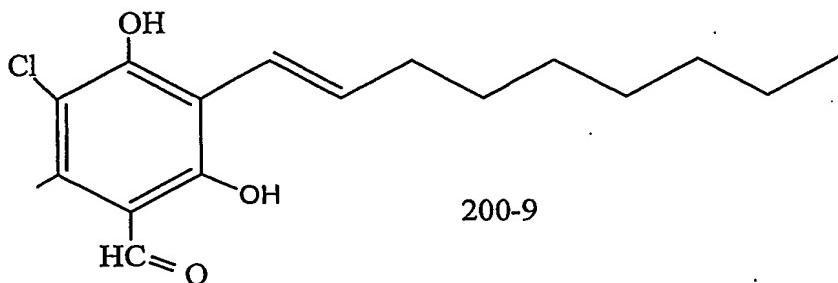
15

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, -(CH₂)₂CH₃), 1.30–1.38 (m, 4H, -(CH₂)₂CH₃), 1.45–1.53 (m, 2H, C(3)-CH=CH-CH₂-CH₂-), 2.24–2.29 (m, 2H, C(3)-CH=CH-CH₂-), 2.62 (s, 3H, C(6)-CH₃), 6.53 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H, C(3)-CH=CH-CH₂-), 6.59 (s, 1H, C(4)-OH), 6.66 (dt, *J* = 6.9, 16.3 Hz, C(3)-CH=CH-CH₂-), 10.15 (s, 1H, CHO), 13.06 (s, 1H, C(2)-OH); IR(KBr) : 3100–3500, 2926, 2854, 1614, 1599, 1418, 1288, 1229, 1136, 980, 772 cm⁻¹.

実施例 19

5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシ-6-メチル-3-(1-ノネニル)ベンズアルデヒド (化合物番号 : 200-9)

5 5-Chloro-2, 4-dihydroxy-6-methyl-3-(1-nonenyl)benzaldehyde (200-9)



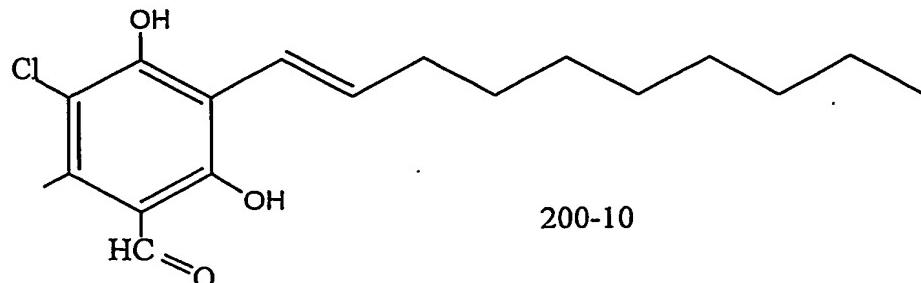
10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H, -(CH₂)₄CH₃), 1.23-1.40 (m, 8H, -(CH₂)₄CH₃), 1.42-1.55 (m, 2H, C(3)-CH=CH-CH₂-CH₂-), 2.22-2.30 (m, 2H, C(3)-CH=CH-CH₂-), 2.62 (s, 3H, C(6)-CH₃), 6.52 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, C(3)-CH=CH-CH₂-), 6.57 (s, 1H, C(4)-OH), 6.65 (dt, *J* = 6.5, 16.2 Hz, C(3)-CH=CH-CH₂-), 10.15 (s, 1H, CHO), 13.04 (s, 1H, C(2)-OH); IR(KBr) : 3200-3600, 2922, 2850, 1614, 1416, 1232, 1134, 980, 793 cm⁻¹.

15 実施例 20

5-クロロ-3-(1-デセニル)-2, 4-ジヒドロキシ-6-メチルベンズアルデヒド (化合物番号 : 200-10)

5-Chloro-3-(1-decanyl)-2, 4-dihydroxy-6-methylbenzaldehyde (200-10)

20



¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H, -(CH₂)₅CH₃), 1.22–1.40 (m, 10H, -(CH₂)₅CH₃), 1.45–1.55 (m, 2H, C(3)-CH=CH-CH₂-CH₂-), 2.22–2.30 (m, 2H, C(3)-CH=CH-CH₂-), 2.62 (s, 3H, C(6)-CH₃), 6.52 (d, J = 16.2 Hz, 1H, C(3)-CH=CH-CH₂-), 6.57 (s, 1H, C(4)-OH), 6.65 (dt, J = 6.5, 16.2 Hz, C(3)-CH=CH-CH₂-), 10.15 (s, 1H, CHO), 13.04 (s, 1H, C(2)-OH); IR (KBr) 3200–3600, 2922, 2850, 1617, 1420, 1231, 1142, 975, 595 cm⁻¹.

実施例 2 1

抗トリパノソーマ作用 (IC₅₀)

トリパノソーマのシアン耐性キノール酵素に対する新規フェノール誘導体の呼吸阻害効果を組み換え酵素を用いて検討した。結果を表1に示す。AFはアスコフラノンを意味する。

表1. 抗トリパノソーマ作用 (IC₅₀)

物質名	IC ₅₀ (nM)
AF	0.3
195-9	30
195-10	35
195-12	40
196-9	0.5
196-10	0.6
196-12	0.65
197	120
198	16
200-9	0.4
200-10	0.45
200-12	0.5

実施例 2 2

抗トリパノソーマ作用（グリセロール添加効果）

96穴の培養プレートを用いて、各薬剤を10 mMになるようにDMSOで調整し、T. b. buruceiを $5 \times 10^5 / \text{ml}$ 添加して37°Cで24時間培養して最小有効濃度を算定した。

グリセロールは5 mM添加して、上記と同様の条件で培養、観察した。結果を表2に示す。

表2. グリセロール添加による抗トリパノソーマ作用

物質名	最小有効濃度 (μM)	
	グリセロールなし	グリセロールあり
AF	200	0.2
195-9	25	25
195-10	25	25
195-12	25	25
196-9	50	0.8
196-10	100	0.8
196-12	100	1.5
197	50	50
198	50	50
200-9	100	0.8
200-10	100	0.8
200-12	100	1.5

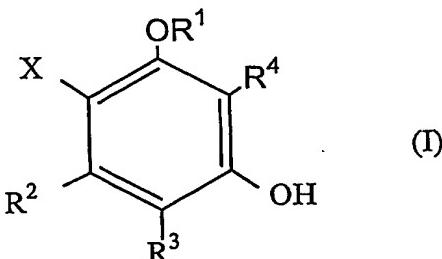
10

産業上の利用の可能性

本発明の化合物は優れた抗トリパノソーマ活性を有し、トリパノソーマによって惹起される疾患の予防および治療に極めて有用である。

請求の範囲

1. 式 (I)



5)

(式中、

Xは水素原子またはハロゲン原子を表し、

10 R¹は、水素原子、 $-(C_nH_{2n})-R'$ (nは1-5の整数、R'は水素原子またはn個の炭素原子のいずれか一つに置換されている基COOR'、ここではR'は水素原子または炭素数1-4のアルキル基を意味する)か、または $-COR''$ (R''はピリジル基、炭素数1-4のアルキル基で置換されたアミノ基、ベンゼン環の炭素原子上にハロゲン原子を有するフェノキシアルキル基またはベンゼン環の炭素原子上に炭素数1-4のアルコキシ基あるいは炭素数1-4のアルコキカルボニル基を有するフェニル基を表し、

15) R²は、水素原子または炭素数1-4のアルキル基を表し、

R³は-CHOまたは-COOHを表し、および、

20 R⁴は、 $-CH=CH-(CH_2)_p-CH_3$ (式中、pは1-12の整数を表す) または $-CH(OH)-(CH_2)_q-CH_3$ (式中、qは1-13の整数を表す) または $-(CH_2)_r-CH_3$ (式中、rは1-14の整数を表す) を表す)

で示される化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩。

2. 式 (I)において、

Xは水素原子を表し、

25 R¹は、水素原子を表し、

R²は、炭素数1-4のアルキル基を表し、

R³は-CHOを表し、および、

R⁴は、-CH(OH)- (CH₂)_q-CH₃ (式中、qは1-12の整数を表す) を表す、請求項1記載の化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上

5 許容される塩。

3. 式(I)において、

Xはハロゲン原子を表し、

R¹は、水素原子を表し、

R²は、炭素数1-4のアルキル基を表し、

10 R³は-CHOを表し、および、

R⁴は、-CH(OH)- (CH₂)_q-CH₃ (式中、qは1-12の整数を表す) を表す、請求項1記載の化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩。

4. 式(I)において、

15 Xは水素原子またはハロゲン原子を表し、

R¹は、水素原子を表し、

R²は、水素原子または炭素数1-4のアルキル基を表し、

R³は-CHOを表し、および、

20 R⁴は、-CH=CH-(CH₂)_p-CH₃ (式中、pは1-12の整数を表す) を表す、請求項1記載の化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩。

5. 式(I)において、

化合物D. 上記式(I)において、

Xは水素原子またはハロゲン原子を表し、

25 R¹は、水素原子を表し、

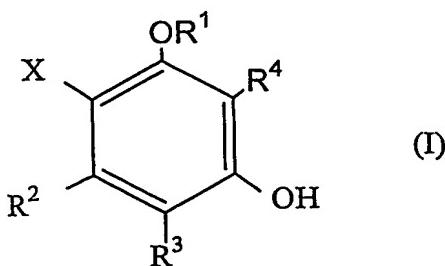
R²は、水素原子または炭素数1-4のアルキル基を表し、

R³は-CHOを表し、および、

R⁴は、-(CH₂)_r-CH₃ (式中、rは1-14の整数を表す) を表す、請求項1記載の化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容さ

れる塩。

6. 式 (I)



5

(式中、

Xは水素原子またはハロゲン原子を表し、

R¹は、水素原子、—(C_nH_{2n})—R' (nは1—5の整数、R'は水素原子またはn個の炭素原子のいずれか一つに置換されている基COOR'、ここ10ではR'は水素原子または炭素数1—4のアルキル基を意味する)か、または—COR'、(R'はピリジル基、炭素数1—4のアルキル基で置換されたアミノ基、ベンゼン環の炭素原子上にハロゲン原子を有するフェノキシアルキル基またはベンゼン環の炭素原子上に炭素数1—4のアルコキシ基あるいは炭素数1—4のアルコキカルボニル基を有するフェニル基を表し、

15 R²は、水素原子または炭素数1—4のアルキル基を表し、

R³は—CHOまたは—COOHを表し、および、

R⁴は、—CH=CH—(CH₂)_p—CH₃ (式中、pは1—12の整数を表す)または—CH(OH)—(CH₂)_q—CH₃ (式中、qは1—13の整数を表す)または—(CH₂)_r—CH₃ (式中、rは1—14の整数を表す)を表す)

20 で示される化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩のうち1種または2種以上、および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

7. 式 (I)において、

Xは、水素原子を表し、

25 R¹は、水素原子を表し、

R^2 は、炭素数1-4のアルキル基を表し、
 R^3 は-CHOを表し、および、
 R^4 は、-CH(OH)- $(CH_2)_q-CH_3$ （式中、qは1-12の整数を表す）を表す、請求項5記載の医薬組成物。

5 8. 式(I)において、

Xはハロゲン原子を表し、

R^1 は、水素原子を表し、

R^2 は、炭素数1-4のアルキル基を表し、

R^3 は-CHOを表し、および、

10 R^4 は、-CH(OH)- $(CH_2)_q-CH_3$ （式中、qは1-12の整数を表す）を表す、請求項5記載の医薬組成物。

9. 式(I)において、

Xは、水素原子またはハロゲン原子を表し、

R^1 は、水素原子を表し、

15 R^2 は、水素原子または炭素数1-4のアルキル基を表し、

R^3 は-CHOを表し、および、

R^4 は、-CH=CH- $(CH_2)_p-CH_3$ （式中、pは1-12の整数を表す）を表す、請求項5記載の医薬組成物。

10. 式(I)において、

20 Xは水素原子またはハロゲン原子を表し、

R^1 は、水素原子を表し、

R^2 は、水素原子または炭素数1-4のアルキル基を表し、

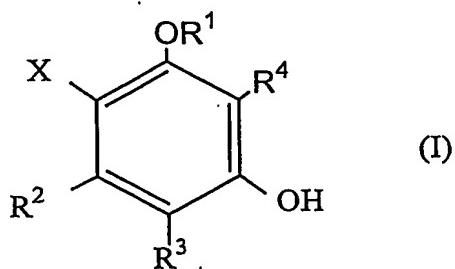
R^3 は-CHOを表し、および、

R^4 は、- $(CH_2)_r-CH_3$ （式中、rは1-14の整数を表す）を表す

25 を表す、請求項5記載の医薬組成物。

11. グリセリンを含む、請求項6~10のいずれか1項記載の医薬組成物。

12. 式(I)



(式中、

Xは水素原子またはハロゲン原子を表し、

5 R¹は、水素原子、—(C_nH_{2n})—R' (nは1—5の整数、R'は水素原子またはn個の炭素原子のいずれか一つに置換されている基COOR'、ここではR'は水素原子または炭素数1—4のアルキル基を意味する)か、または—COR'、(R'はピリジル基、炭素数1—4のアルキル基で置換されたアミノ基、ベンゼン環の炭素原子上にハロゲン原子を有するフェノキシアルキル基またはベンゼン環の炭素原子上に炭素数1—4のアルコキシ基あるいは炭素数1—4のアルコキシカルボニル基を有するフェニル基を表し、

R²は、水素原子または炭素数1—4のアルキル基を表し、

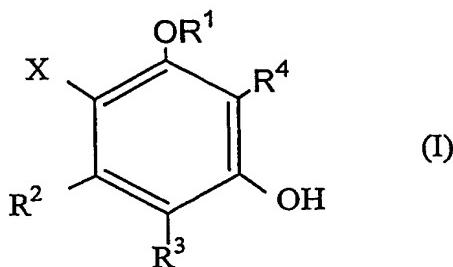
R³は—CHOまたは—COOHを表し、および、

15 R⁴は、—CH=CH—(CH₂)_p—CH₃ (式中、pは1—12の整数を表す)または—CH(OH)—(CH₂)_q—CH₃ (式中、qは1—13の整数を表す)または—(CH₂)_r—CH₃ (式中、rは1—14の整数を表す)を表す)

で示される化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩のうち1種または2種以上を有効成分として含有する抗トリパノソーマ予防剤および治療剤。

13. グリセリンを含む、請求項12記載の抗トリパノソーマ予防剤および治療剤。

14. 抗トリパノソーマ予防剤および治療剤の製造における、式(I)



(式中、

Xは水素原子またはハロゲン原子を表し、

5 R¹は、水素原子、- (C_nH_{2n}) -R' (nは1-5の整数、R'は水素原子またはn個の炭素原子のいずれか一つに置換されている基COOR'、ここではR'は水素原子または炭素数1-4のアルキル基を意味する)か、または- COR'、(R'はピリジル基、炭素数1-4のアルキル基で置換されたアミノ基、ベンゼン環の炭素原子上にハロゲン原子を有するフェノキシアルキル基またはベンゼン環の炭素原子上に炭素数1-4のアルコキシ基あるいは炭素数1-4のアルコキシカルボニル基を有するフェニル基を表し、

R²は、水素原子または炭素数1-4のアルキル基を表し、

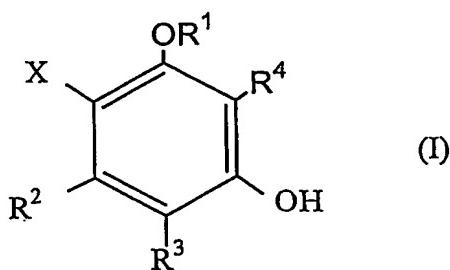
R³は-CHOまたは-COOHを表し、および、

15 R⁴は、-CH=CH-(CH₂)_p-CH₃ (式中、pは1-12の整数を表す)または-CH(OH)-(CH₂)_q-CH₃ (式中、qは1-13の整数を表す)または-(CH₂)_r-CH₃ (式中、rは1-14の整数を表す)を表す)

で示される化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩のうち1種または2種以上の使用。

20 15. 抗トリパノソーマ予防剤および治療剤がグリセリンを含む、請求項14記載の使用。

16. 有効量の式 (I)



(式中、

Xは水素原子またはハロゲン原子を表し、

5 R¹は、水素原子、—(C_nH_{2n})—R' (nは1—5の整数、R'は水素原子またはn個の炭素原子のいずれか一つに置換されている基COOR'、ここではR'は水素原子または炭素数1—4のアルキル基を意味する)か、または—COR'、(R'はピリジル基、炭素数1—4のアルキル基で置換されたアミノ基、ベンゼン環の炭素原子上にハロゲン原子を有するフェノキシアルキル基またはベンゼン環の炭素原子上に炭素数1—4のアルコキシ基あるいは炭素数1—4のアルコキシカルボニル基を有するフェニル基を表し、

10 R²は、水素原子または炭素数1—4のアルキル基を表し、

R³は—CHOまたは—COOHを表し、および、

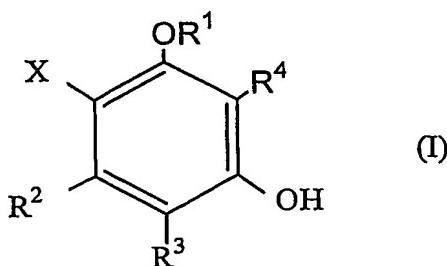
15 R⁴は、—CH=CH—(CH₂)_p—CH₃ (式中、pは1—12の整数を表す)または—CH(OH)—(CH₂)_q—CH₃ (式中、qは1—13の整数を表す)または—(CH₂)_r—CH₃ (式中、rは1—14の整数を表す)を表す)

で示される化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩のうち1種または2種以上を、処置を必要とする患者に投与することを含む、トリパノソーマによって惹起される疾患を予防または治療する方法。

20 17. グリセリンを併用する、請求項16に記載の方法。

要 約 書

式 (I)



5

(式中、

Xは水素原子またはハロゲン原子を表し、

10 R¹は、水素原子、-(C_nH_{2n})-R' (nは1-5の整数、R'は水素原子またはn個の炭素原子のいずれか一つに置換されている基COOR'、ここではR'は水素原子または炭素数1-4のアルキル基を意味する)か、または-COR' (R'はピリジル基、炭素数1-4のアルキル基で置換されたアミノ基、ベンゼン環の炭素原子上にハロゲン原子を有するフェノキシアルキル基またはベンゼン環の炭素原子上に炭素数1-4のアルコキシ基あるいは炭素数1-4のアルコキカルボニル基を有するフェニル基を表し、

15 R²は、水素原子または炭素数1-4のアルキル基を表し、

R³は-CHOまたは-COOHを表し、および、

20 R⁴は、-CH=CH-(CH₂)_p-CH₃ (式中、pは1-12の整数を表す) または-CH(OH)-(CH₂)_q-CH₃ (式中、qは1-13の整数を表す) または-(CH₂)_r-CH₃ (式中、rは1-14の整数を表す) を表す)

で示される化合物、その光学異性体、およびそれらの医薬上許容される塩。これらの化合物は、抗トリパノソーマ活性を有するので、トリパノソーマによって惹起される疾患を予防または治療する薬剤として有用である。

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/015390

International filing date: 18 October 2004 (18.10.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: PCT/JP03/13310
Filing date: 17 October 2003 (17.10.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 24 February 2005 (24.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.